



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.018

· 临床诊治经验与教训 ·

索法酮替代铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌相关胃炎的疗效分析

王会卿 张彦

[关键词] 索法酮; 铋剂; 四联疗法; 幽门螺杆菌; 慢性胃炎

[中图分类号] R57.3 [文献标识码] B

幽门螺杆菌(Hp)是世界上最常见的传染源之一。据报道, Hp 在发达国家的感染率为 25% ~ 50%, 而在发展中国家的感染率高达 70% ~ 90%^[1]。现已明确 Hp 感染与胃炎、消化性溃疡等多种疾病相关, 是胃癌的 I 类生物学致癌因素^[2]。Hp 感染是慢性胃炎中最常见的病因, 几乎所有感染 Hp 的患者均患有慢性胃炎^[3]。因此, 根除 Hp 是治疗 Hp 感染相关慢性胃炎的关键。目前 Hp 的根除方案仍是临床研究的热点。本研究采用索法酮替代四联疗法中的铋剂, 通过观察索法酮四联疗法与铋剂四联疗法治疗 Hp 感染相关性胃炎的疗效及安全性的差异, 评估其临床疗效, 以期在 Hp 耐药性及复发性逐渐增高的时期, 探索治疗 Hp 感染的有效方案。

对象与方法

1. 对象: 收集 2018 年 10 月 ~ 2019 年 10 月就诊于我科门诊并诊断为 Hp 感染的慢性胃炎患者共 300 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 在我院行¹³C-尿素呼气试验及胃镜检查, 符合 Hp 感染、慢性非萎缩性胃炎的诊断标准(参照《中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)》^[4]及《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[5]的相关诊断标准); (3) 初次行 Hp 根除治疗。排除标准: (1) 过去 4 周内服用任何可能影响研究结果的药物, 如抗生素、铋剂、抑酸药物等; (2) 有消化性溃疡、消化道恶性肿瘤、曾接受胃或食管手术或合并严重疾病; (3) 对本研究使用药物有过敏史; (4) 妊娠或哺乳期; (5) 不能自行知情同意或拒绝参加试验。将 300 例患者随机分为果胶铋组(150 例)和索法酮组(150 例), 其中果胶铋组男 76 例, 女 74 例, 平均年龄(45.1 ± 14.3)岁; 索法酮组男 69 例, 女 81 例, 平均年龄(44.5 ± 13.9)岁。两组患者的年龄、性别、病程、既往病史、治疗前症状指数比较

差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。本研究经我院医学伦理委员会审批通过, 患者均知情同意,

2. 方法

(1) 治疗方法: 果胶铋组应用铋剂四联疗法: 克拉霉素 500 mg 每日 2 次餐后口服、阿莫西林 1 000 mg 每日 2 次餐后口服、雷贝拉唑 20 mg 每日 2 次餐前 30 分钟口服、胶体果胶铋 300 mg 每日 2 次餐前 30 分钟口服, 疗程 14 天。索法酮组应用索法酮四联疗法: 克拉霉素、阿莫西林、雷贝拉唑(剂量、用法、药物批次均与果胶铋组相同)及索法酮 100 mg 每日 2 次餐前 30 分钟口服, 疗程 14 天。

(2) 观察指标及疗效判定标准: ①Hp 根除率: 治疗结束后 28 天复查¹³C-尿素呼气试验, 阴性结果表示根除成功, 阳性结果表示根除失败, Hp 根除率 = 根除成功例数/总例数 × 100%。②胃镜下黏膜改善情况: 对患者治疗前及治疗结束后 28 天由同一医师行胃镜检查, 参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011 年天津)》^[6]疗效判定标准: 痊愈: 胃黏膜活动性炎症反应消失, 慢性炎症好转达轻度; 显效: 胃黏膜急性炎症基本消失, 慢性炎症好转; 有效: 黏膜病变范围缩小 1/2 以上; 无效: 无好转。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。③临床症状改善情况: 采用消化不良的症状评定量表即 likertscale 量表计算患者治疗前后的症状指数(症状指数 = 程度评分 × 频率评分), 症状严重程度评分标准: 患者无明显症状, 计 1 分; 轻度: 如不关注症状可以忽略, 计 2 分; 中度: 症状不能被忽略但不影响日常活动, 计 3 分; 重度: 症状明显且影响每天的正常活动, 计 4 分; 极重度: 症状明显难以忍受, 影响日常活动或休息时无法缓解, 计 5 分。症状发作频率评分标准:

表 1 两组患者基线资料比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年)	既往史[例, (%)]			胃癌家族史	吸烟史
					冠心病	高血压	糖尿病		
果胶铋组	150	76/74	45.1 ± 14.3	5(3, 8)	8(5.3)	20(13.3)	13(8.7)	11(7.3)	29(19.3)
索法酮组	150	69/81	44.5 ± 13.93	5(3, 8)	9(6.0)	16(10.7)	17(11.3)	9(6.0)	24(16.0)

组别	例数	症状指数						
		上腹痛	上腹胀	烧心	上腹不适	反酸	总症状	
果胶铋组	150	8(1, 9)	8(1, 9)	3(1, 4)	8(1, 9)	3(1, 4)	10(16, 26)	
索法酮组	150	11(1, 12)	8(1, 9)	5(1, 6)	8(1, 9)	3(1, 4)	9(16, 25)	

作者单位: 071000 河北省保定市第一中心医院消化一科

通讯作者: 张彦, E-mail: zhangyan5388@126.com

无发作,计 1 分; <2 次/周,计 2 分; >3 次/周但不是每天发作,计 3 分;每天发作且间歇性发作,计 4 分;每天发作且几乎持续性存在,计 5 分。对慢性胃炎中与 Hp 感染相关的常见消化不良症状(上腹痛、上腹胀、胃灼热、上腹不适、反酸)进行每个症状的单独计算,并相加得到总症状指数,计算每组患者治疗前后相关症状指数的下降值。④安全性方面:所有患者治疗 2 周后复诊,记录其不良反应(皮疹、恶心呕吐、便秘、腹泻、肝功能异常、肾功能异常)的发生情况,计算两组不良反应总发生率。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验及 Wilcoxon 符号秩检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者 Hp 根除率比较:果胶铋组根除率为 92.7% (139/150),索法酮组根除率为 94.7% (142/150),两组患者 Hp 根除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 两组患者治疗前后胃镜下胃黏膜改善情况比较:果胶铋组总有效率为 80.0%,索法酮组为 94.7%,索法酮组患者的胃黏膜改善情况明显优于果胶铋组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后胃镜下胃黏膜改善情况比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率[例,(%)]
果胶铋组	150	29	45	46	30	120(80.0)
索法酮组	150	48	58	36	8	142(94.7)

3. 两组患者临床症状改善情况比较:与治疗前相比,两组患者的消化道症状指数均下降,索法酮组的总症状指数及单个症状指数的降低值均明显高于果胶铋组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后症状指数下降值的平均秩次比较

组别	例数	上腹痛	上腹胀	胃灼热	上腹部不适	反酸	总症状
果胶铋组	150	60.59	54.28	30.56	49.53	42.89	123.78
索法酮组	150	82.64	67.24	46.43	63.62	54.99	173.71
Z 值		-3.252	-2.205	-3.094	-2.373	-2.254	-5.032
P 值		0.001	0.040	0.002	0.018	0.024	<0.001

4. 两组患者不良反应发生情况比较:治疗后索法酮组患者的不良反应总发生率明显低于果胶铋组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较(例)

组别	例数	皮疹	恶心呕吐	便秘	腹泻	肝功能异常	肾功能异常	总发生率 [例,(%)]
果胶铋组	150	0	5	7	2	2	3	19(12.7)
索法酮组	150	0	2	3	2	1	0	8(5.3)

讨 论

Hp 感染相关性胃炎被认为是一种感染性器质性疾病,对于 Hp 感染的慢性胃炎患者,无论有无症状或并发症,临床上均建议行 Hp 根除治疗。铋剂四联根除疗法在我国应用广泛,但由于铋剂潜在的不良反应,临床上应用越来越少。虽然铋的吸收率较低,不足口服剂量的 1%,但其在机体各器官中的沉积时

间可达 2 个月之久,且与质子泵抑制剂联用会使其吸收率增加^[7]。铋在体内蓄积可能对机体的肝肾功能、神经系统产生不良反应,引起尿毒症、记忆力减退等^[8]。索法酮最早由日本学者从中草药山豆根中分离出来,是一种 15-羟基前列腺素脱氢酶抑制剂类新型胃黏膜保护药物^[9];有研究表明,索法酮对 Hp 有直接杀菌作用,并具有抗脲酶活性,可减少 Hp 对胃上皮细胞的粘附作用^[10]。本研究采用索法酮替代四联疗法中的铋剂用于治疗 Hp 感染相关性胃炎,结果显示,两组患者在 Hp 根除率方面虽然差异无统计学意义,但在胃镜下黏膜修复情况方面,索法酮四联疗法优于铋剂四联疗法,这可能与索法酮介导多种机制保护胃黏膜有关。体外研究结果显示,索法酮不仅可以修复糜烂和萎缩的胃黏膜,还可以抑制 Hp 感染相关的炎性细胞因子产生,对 Hp 感染相关胃炎具有抗炎作用^[11];胡杨等^[12]的体外实验研究表明,Hp 感染的细胞经索法酮处理后,显著抑制了核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子相关炎症因子的表达。

两组患者根除 Hp 后的临床症状均有所改善,临床症状的改善程度与根除前患者的胃黏膜炎症情况、活动程度及 Hp 的感染密度密切相关,本研究中索法酮四联疗法在症状改善情况方面明显优于铋剂,这与索法酮更具优势的胃黏膜修复能力与较强的抑菌能力有一定关系。此外,本研究发现索法酮四联疗法的不良反应发生率低于铋剂四联疗法,其与抗生素联用是否会降低抗生素等药物的不良反应还有待进一步研究。

综上所述,索法酮替代铋剂用于治疗 Hp 感染相关慢性胃炎可以达到与铋剂四联疗法相当的 Hp 根除率,且在临床症状及胃镜下黏膜改善方面均优于铋剂四联疗法,不良反应更少,安全性高,可能成为根除 Hp 的另一种有效方法。

参 考 文 献

- [1] Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, et al. Helicobacter pylori infection: old and new[J]. J Med Life, 2017, 10(2): 112-117.
- [2] Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2017, 22(1): 1-6.
- [3] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [4] 中华医学会消化病学分会, 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(6): 364-378.
- [6] 张万岱, 李军祥, 陈治水, 等. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011 年天津)[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 738-743.
- [7] 梁雨, 王启斌, 何水祥. 铋剂临床应用进展[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 11(31): 194-196.
- [8] 张晓申, 孙熹, 张思雨, 等. 含铋金属药物的研究进展与治疗应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 8(36): 440-446.
- [9] 谢华平. 索法酮的药理作用与临床应用[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(10): 718-720.
- [10] Kim W, Lee H, Kim S, et al. Sofalcone, a gastroprotective drug, covalently binds to KEAP1 to activate Nrf2 resulting in anti-colitic activity[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 865(10): 172722.
- [11] Kim W, Kim S, Ju S, et al. Colon-Targeted Delivery Facilitates the Therapeutic Switching of Sofalcone, a Gastroprotective Agent, to an Anticolitic Drug via Nrf2 Activation[J]. Mol Pharmaceutics, 2019, 16(9): 4007-4016.
- [12] 胡杨, 刘朝霞, 吴清, 等. 索法酮在幽门螺杆菌的胃上皮细胞中的体外抗炎效应[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(1): 40-42.

(收稿日期: 2020-06-27)

(本文编辑: 张一冰)